

当院における超多剤耐性結核症 (XDR-TB) の臨床的検討

¹奥村 昌夫 ¹吉山 崇 ³前田 伸司 ³鹿住 裕子
²東 由佳 ¹上山 雅子 ¹森本 耕三 ¹倉島 篤行
¹尾形 英雄 ¹工藤 翔二

要旨：〔対象と方法〕2000年1月から2009年12月までに超多剤耐性結核症 (XDR-TB) と診断された13例の臨床経過について、後ろ向きに臨床的検討を行った。〔結果〕日本国籍が8例、外国籍が5例であった。全症例が前医で結核に対する治療歴があった。初回超多剤耐性は1例であった。結核と診断されてから超多剤耐性肺結核と診断されるまで56.8カ月、当院に紹介を受けるまで81.6カ月と長期間を要した。菌の陰性化の得られた症例は6例で、すべて外科的切除を加えた症例であった。今回の症例のなかで、他のMDR-TB患者と同一のRFLPパターンを示す症例が存在した。これらの症例は同一施設内で感染を受けた可能性が高く、病原性はかなり強力であったと思われた。〔結論〕XDR-TBは医療従事者、患者によるMan-made diseaseであり、診断された場合全力をあげて治療に至らしめ、他者への感染を防ぎ新たなMDR-TB, XDR-TBをつくらないことが重要である。

キーワード：超多剤耐性結核 (XDR-TB), 薬剤感受性試験, 内科的治療, 外科的治療, RFLP (restriction fragment length polymorphism) 分析

はじめに

結核治療の原則は化学療法が中心であり、大半の結核は化学療法で治療させることができる。すなわち、①感受性薬剤を2剤 (治療開始時は3剤) 以上使用する、②治療中は患者が確実に薬剤を服用することを確認する、③副作用を早期に発見し、適切な処置を行う、ことが必要となる。結核の治療歴がない場合、これらの薬剤に感受性で、かつ確実に服用できれば、多くの症例において治療が可能となった。しかし実際には治療中断、不規則な服薬、薬剤の副作用、等にて治療失敗例が後を絶たず、薬剤耐性化の原因となる。多剤耐性結核症 (MDR-TB; multidrug-resistant tuberculosis) は、抗結核薬の中でもイソニコチン酸ヒドラジド (INH), リファンピシン (RFP) の2剤に耐性の結核と定義される。さらにその後、世界保健機関 (WHO) が¹⁾、第二次抗結核薬の注射薬 [カプレオマイシン (CPM), アミカシン (AMK), カナマイシン (KM)] の1剤以上、かつ何らかのニューキノロン薬

[レボフロキサシン (LVFX) など] 1剤以上にも耐性を示す耐性結核を超多剤耐性結核症 (XDR-TB: extensively-drug resistant tuberculosis) と定義した。今回われわれは、当院におけるXDR-TBにおける治療成績を後ろ向きに検討したので報告する。

対象と方法

当院で、2000年1月から2009年12月までMDR-TBと診断されたのは、189例であった。そのなかで、XDR-TBと診断されたのは13例であった。今回この13例の患者背景、薬剤感受性成績、臨床経過、治療成績について、後ろ向きに臨床的検討を行った。なお、XDR-TBの定義として、わが国では薬剤感受性試験でアミカシン、カプレオマイシンが含まれていないので、第二次抗結核薬の注射薬としてカナマイシンを、ニューキノロン薬としてレボフロキサシンの耐性を使用した。次に、今回の症例のなかに結核専門病院に勤務していた看護師が1例存在し、他に同一施設から2例のMDR-TB患者が当院に紹

¹公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科, ²同臨床検査科, ³公益財団法人結核予防会結核研究所

連絡先：奥村昌夫, 結核予防会複十字病院呼吸器内科, 〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24

(E-mail: okumura@fukujuji.org)

(Received 22 Jun. 2010/Accepted 29 Jul. 2010)

介となっていたため、この3例についてRFLP (restriction fragment length polymorphism) 分析を行った。すなわち、それぞれの菌株を4週培養し、その培養液を遠心し、沈渣をホモジナイズ後、溶菌処理した。その培養液にベンジルクロライドを添加処理後、中和液を加え、水上に15分間静置した。さらに遠心後、上清をエタノール沈殿させ、2 μ lのDNA材料を抽出した。そのDNAに対して制限酵素Pvu IIで切断後、アガロース電気泳動を行い、ナイロン膜に転写した。その後PCR法で作成したIS6110をプローブとしてサザンハイブリダイゼーションを行い、化学発光物質を加えてX線フィルム上でバンドを検出した。

結 果

今回対象となった症例をTable 1に示す。症例は13例で、男性9例で平均年齢は49.1歳、女性は4例で42.0歳

Table 1 Demographic data of XDR-TB cases

Gender (Male/Female)	9/4
Japanese 8 cases, Chinese 3 cases, Korean 1 case, Nepali 1 case	
Age (Male/Female)	49.1/42.0
Smoking history	9 (69.2%)
Alcohol abuse history	7 (53.8%)
Underlying disease	
Yes : 6 cases	
Respiratory disease 1 case	
Non-respiratory disease	
Diabetes mellitus 3 cases,	
Collagen vascular disease 1 case,	
Chronic renal failure 1 case,	
Immunosuppressive treatment 1 case	
No : 7 cases	

であった。日本国籍が8例で、外国籍が5例でその内訳は中国籍が3例、韓国籍が1例、ネパール籍が1例であった。喫煙歴は9例にみられ、過度の飲酒歴は7例にみられた。基礎疾患は細菌性肺炎が1例、糖尿病が3例、膠原病にてステロイド使用例が1例、膜性腎症による腎不全が1例であった。また既往歴がない症例が7例であった。

次に、当院に紹介となるまでの経過を示す。13例全員が前医で結核の診断を受け、治療歴があった。結核と診断されてからXDR-TBと診断されるまでの期間は平均56.8カ月、結核と診断されてからXDR-TBと診断され当院に紹介となるまでの期間は平均81.6カ月であった。

次に、今回超多剤耐性化した要因を検討した。患者の不規則服用や自己服薬中断、副作用による自己中断等、患者側に原因があると思われるのが5例、薬剤感受性試験の未実施や、結果の未把握のままの薬剤投与、不適切な処方内容、耐性化判明後の有効薬1剤ずつの追加などにみられる不適切な処方変更、等の医療側に原因があると思われるのが7例、初回超多剤耐性例が1例であった。

次に、13例の症例について薬剤感受性結果をTable 2に示す。3例に全薬剤に耐性を認めた。有効薬剤が1剤のみの症例が1例、2剤のみが2例、3剤が6例、4剤が1例であった。

次に、治療成績をTable 3に示す。13例中9例に外科的手術を行った。13例中菌の陰性化が得られた症例が6例、すべて外科的手術を施行した症例であった。手術を施行したにもかかわらず排菌が持続している症例が1例であった。また、死亡した症例が3例、そのなかで外科的手術を加えたにもかかわらず死亡した症例が2例あった。3例は転院したため、その後の経過は不明であった。

Table 2 Drug sensitivity test

Case No.	Age	Gender	Nationality	Drugs yielding <i>in vitro</i> resistance
1	56	F	J	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, TH, EVM, PAS, CS, LVFX
2	30	M	C	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, EVM, PAS, LVFX
3	34	F	K	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, TH, LVFX
4	48	F	C	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, TH, LVFX
5	48	M	J	INH, RFP, SM, EB, KM, PAS, LVFX
6	50	M	J	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, TH, EVM, PAS, LVFX
7	30	F	C	INH, RFP, EB, KM, TH, EVM, PAS, LVFX
8	55	M	J	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, TH, EVM, PAS, CS, LVFX
9	36	M	N	INH, RFP, SM, EB, KM, TH, PAS, LVFX
10	57	M	J	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, EVM, LVFX
11	60	M	J	INH, RFP, EB, KM, TH, EVM, PAS, LVFX
12	52	M	J	INH, RFP, SM, EB, PZA, KM, TH, EVM, PAS, CS, LVFX
13	54	M	J	INH, RFP, SM, EB, KM, TH, PAS, CS, LVFX

Nationality : J (Japanese), C (Chinese), K (Korean), N (Nepali)

Drugs : INH (isoniazid), RFP (rifampicin), SM (streptomycin), EB (ethambutol),

PZA (pyrazinamide), KM (kanamycin), TH (ethionamide), EVM (emviomycin),

PAS (para-amino-salicylic acid), CS (cycloserine), LVFX (levofloxacin)

次に、感受性薬剤と予後の関係について検討を行った。Table 4に示すように、他院へ転院にて予後の不明な症例を除くと、感受性薬剤なしの症例では治癒1例、死亡1例、感受性薬剤1薬剤のみの1例は死亡、2薬剤については治癒1例、3薬剤については治癒5例、死亡1例、と感受性薬剤が増えるにつれて治癒率も高い傾向であった。

次に、今回感受性薬剤が存在しなかったにもかかわらず治癒した症例について検討を行った。当院紹介時の胸部CTをFig. 1左側に示すが、入院時には左肺野の広範な空洞、左下葉の小空洞以外にも対側の右上葉にも小空洞が認められた。入院後より前医から治療継続していたエチオナミド (TH)、サイクロセリン (CS)、パラアミノサリチル酸塩 (PAS)、LVFX以外にもアンピシリン/スルバクタム、サイアセタゾンを使用したところ、右側に示すように、右上葉の空洞の閉塞が認められたため左肺全摘術を施行した。術後、菌の陰性化が得られた。

次に、今回の症例の中に結核専門病院に勤務していた看護師が1例存在し、他に同一施設から2例のMDR-TB患者が当院に紹介となっていたため、この3例について

Table 3 Clinical course

Outcome	
Conversion to negative	: 6 cases (Operation 6 cases)
Still positive	: 1 case (Operation 1 case)
Unknown	: 3 cases
Died	: 3 cases (Operation 2 cases)

Table 4 Treatment results

Sensitive drugs	Cured/Died (Unknown)
0	1 / 1 (1)
1	0 / 1
2	1 / 0 (1)
3	5 / 1
4	0 / 0 (1)

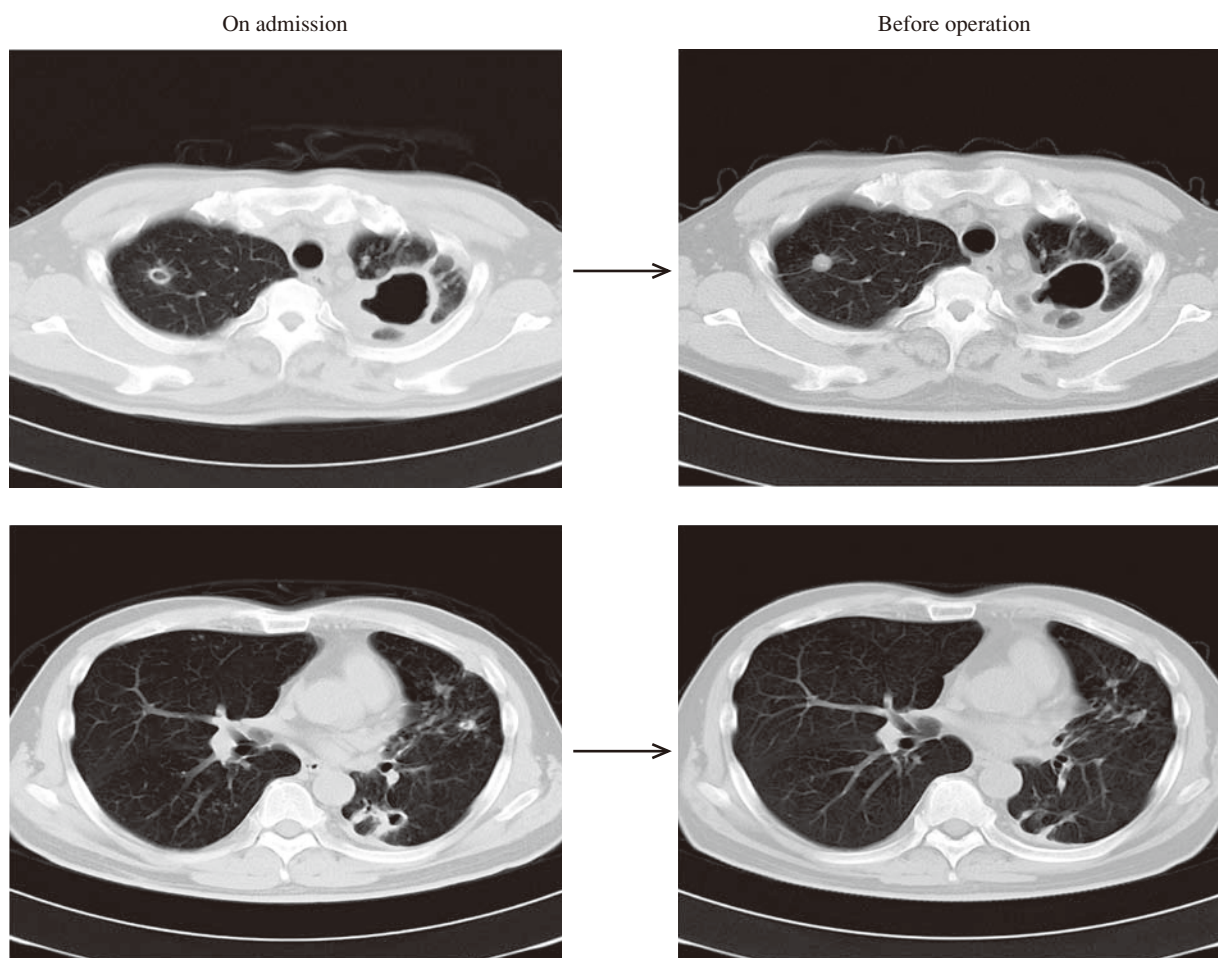


Fig. 1 Chest CT scan of XDR-TB case on admission showed the left side. These showed the large cavitory lesion in the left upper field, the small cavitory lesion in the right upper field and small cavitory lesions in the left lower field. Chest CT scan in the right side showed the obstruction of the small cavitory lesion in the right upper field.

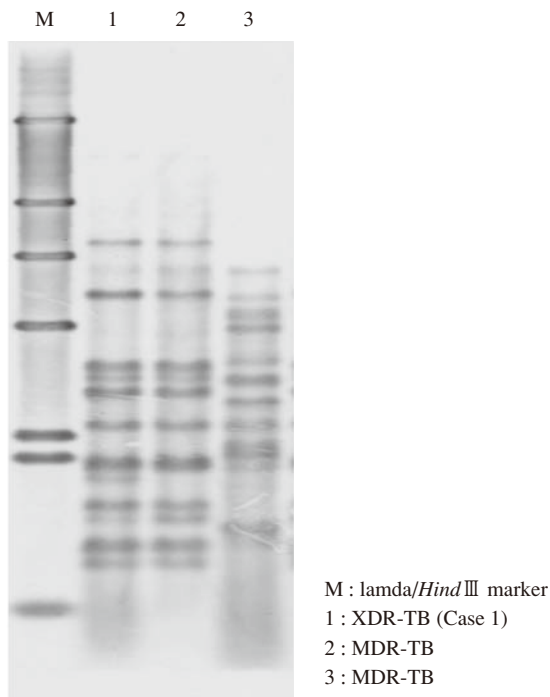


Fig. 2 Restriction fragment length polymorphism (RFLP) of one XDR-TB case and two MDR-TB cases occurred in the same hospital.

RFLP解析を行った。その結果をFig. 2に示す。今回のXDR-TB患者1患者と1人のMDR-TB患者が同じパターンを示したが、もう1人のMDR-TB患者とは別のパターンを示した。

考 察

M(X)DR-TBは、患者側の不適切な治療や、医療従事者側の不適切な治療によってつくられるMan-made diseaseである。中島は²⁾、耐性化の要因として、薬剤感受性試験の実実施や、結果の未把握のままの薬剤投与、不適切な処方内容、耐性化判明後の有効薬1剤ずつの追加などにみられる不適切な処方変更、不規則服用や自己服薬中断、副作用による服薬中断、などを挙げている。また、一般的に耐性結核の感染様式としては、以下が主に考えられる。①初回耐性（未治療耐性）と呼ばれるもので、抗結核薬の治療歴がない宿主へ耐性菌排菌者を介して感染する型、もうひとつは前述のように、②獲得耐性で、不完全な治療歴のある患者に耐性菌が選択されて増殖したものである。その他にも、患者の薬剤吸収力の低下、糖尿病等の合併症、なども原因となりうる³⁾。今回の検討では、初回耐性は1例のみで、その他の12例は医療側の問題、あるいは患者側の問題により超多剤耐性化した症例であった。

M(X)DR-TBは、薬剤感受性試験の結果が判明するま

では、感受性結核として治療を受けることになり、無効な治療が行われることによる治療失敗、さらには新たな耐性が誘導される危険性がある。また可能性は低いながらも、感受性結果が不明な患者は当初大部屋に収容されることが多いため、薬剤感受性結核患者とM(X)DR-TBが同室となり接触することにより、新たな耐性結核菌による再感染の危険性も生じる。治療を開始するにあたってはできるかぎり早く薬剤耐性状況を確認するために、可能なかぎり迅速に薬剤感受性試験の結果を得る必要がある。今回の検討では、結核と診断されてから超多剤耐性肺結核と診断されるまで56.8カ月、当院に紹介を受けるまで81.6カ月と長期間を要した。1990年代より主要な抗結核薬の耐性遺伝子が発見され、結核菌の薬剤耐性がゲノムDNAの突然変異により生じることがあきらかとなった。その後、結核菌の薬剤感受性を耐性遺伝子の変異の有無により判定する方法が開発され、一部は臨床応用されている。特に、RFPの薬剤耐性遺伝子である*rpoB*の変異の有無をラインプローブ法で判定するキットが保険適応となっている。また現在普及していないが、DNAマイクロアレー法を用いて主要5剤の耐性遺伝子の変異を調べることにより、早期のM(X)DR-TBの発見につながる事が予想される。

今回われわれは、感受性薬剤がないにもかかわらず改善を認めた症例に対して、サイアセタゾン（Tb-1）を使用した。これはわが国では現在使用されていない薬剤であるが、われわれがネパールから輸入して使用した薬剤である。患者には薬剤についての説明を行い、同意を得て使用した。Tb-1は、臨床効果はPASと同程度であるとされ、わが国では1952年に医療基準に採用されたが、副作用が強く長くは使用されなかった。最も多い副作用はHIV患者における全身性多形紅斑⁴⁾である。和田ら⁵⁾、奥村ら⁶⁾は、Tb-1が有効と思われた多剤耐性肺結核症の治療例を報告しており、有効な治療薬剤のない多剤耐性結核に試みる価値があると考えられる。

また今回の症例のなかで、有効な抗結核薬が1剤もない症例に対して、外科的治療を加えることによって菌の陰性化が得られた症例を経験したが、中島²⁾は、感受性薬剤がより多めに越したことはないが、感受性試験で有効薬剤がほとんどなくても、外科治療の適応を検討すべきであり、1～2種類のごく弱い有効薬しか残されていなくても、外科治療にて排菌を止められることもあると述べている。すなわち、M(X)DR-TBに対する治療の考え方として、①M(X)DR-TBに対する外科治療はあくまでも難治性結核に対する集学的治療の一手段として位置づけられる、②主たる排菌源である空洞性病巣を手術で除去し、残存小病巣は弱いいくつかの有効薬で抑え込む、という考え方で、内科専門医と治療計画をたてる、

③外科治療の最終目標を設定し、それへ向けて段階的な治療手段（術式の選択）を採用する、④おもな術式は肺切除術である。その他に補助的な術式として、胸郭成形術、空洞切開術なども検討する、などがあるとしている。以上よりM(X)DR-TB治療の最後の砦として外科的治療を考慮する必要があると考えられる。

従来、多剤耐性結核菌は感受性結核菌の変異によって生じた菌であるために病原性は弱いと考えられていたが、1992年に、ニューヨークでMDR-TBの集団発生が問題となった⁷⁾。また、Narvskayaら⁸⁾は、MDR-TBの院内感染集団事例を報告した。一方、Edlinら⁹⁾、露口¹⁰⁾は、病院内でXDR-TBのoutbreakを報告した。また尾形ら¹¹⁾は、家内工場で発生したMDR-TBの集団感染を報告した。これらは、多剤耐性結核菌は決して、感受性菌に比較して病原性の弱い菌ではないことを物語っている。Sniderら¹²⁾は、INH、SM耐性菌と感受性菌との間で、接触者に対する感染率には差がみられなかったことを報告している。このことは、多剤耐性結核菌の病原性は、薬剤感受性結核菌と比較しても決して劣っていないことを物語っている。

今回の症例のなかで1例は結核専門病院に勤務していた看護師で、同病院から当院へ他に2例の多剤耐性肺結核の紹介を受けたため、RFLPを施行したところ2例が同一のパターンを示した。これらの症例は同一施設内で感染を受けた可能性が高く、病原性はかなり強力であったと思われる。しかも治療を継続することによって、さらにMDR-TBからXDR-TBへと悪化したことが疑われる。

MDR-TBは、患者側の不規則な服薬や、医療従事者側の不適切な治療によってつくられる。MDR-TBを減らすためには、まずMDR-TBをつくらないことが重要で、結核治療を開始する際には、すべての結核患者から適切な検体を採取し、薬剤感受性試験を行い、有効な薬剤が1～2剤となってしまう治療期間をできるかぎり短くすることが必要である。治療経過中にMDR-TBと判明した場合、有効な感受性薬剤を3剤以上使用することが必要となる。また感受性試験で有効薬剤がほとんどなくても、外科治療の適応を検討すべきであり、1～2種類の

ごく弱い有効薬しか残されていなくても、外科治療にて排菌を止められることもあるため、最後まで治癒を目指して全力で治療にあたらねばならない。

文 献

- 1) Bulletin of the World Health Organization. 2006 ; 84 : 924-925.
- 2) 中島由槻：多剤耐性結核の治療. 結核. 2002 ; 77 : 805-813.
- 3) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」. 南江堂, 東京, 2009, 71-88.
- 4) Miller AB, Fox W, Tall R: An international cooperative in investigation into thiacetazone (thiocetazone) side effects. Tubercle. 1996 ; 47 : 33-74.
- 5) 和田雅子, 水谷清二, 中島由槻, 他：サイアセタゾンが有効と思われた多剤耐性肺結核症例の1治癒例. 結核. 2007 ; 82 : 33-37.
- 6) 奥村昌夫, 尾形英雄, 吉山 崇, 他：外科療法が有効であった両側空洞, 初回重症多剤耐性肺結核症の1例. 結核. 2007 ; 82 : 831-835.
- 7) Moss AR, Alland D, Telzak E, et al.: A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. Int J Tuberc Lung Dis. 1997 ; 1 : 115-121.
- 8) Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, et al.: Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002 ; 21 : 596-602.
- 9) Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al.: An outbreak of Multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome. New Eng J Med. 1992 ; 326 : 1514-1521.
- 10) 露口一成：外来性再感染も含む多剤耐性結核菌による院内集団感染事例について. 複十字. 2003 ; 293 : 8-11.
- 11) 尾形英雄, 杉田博宣, 小林典子, 他：家内工場で発生した多剤耐性結核の集団感染. 結核. 1997 ; 72 : 329.
- 12) Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, et al.: Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. Am Rev Respir Dis. 1985 ; 132 : 125-132.

Original Article

CLINICAL ANALYSIS OF EXTENSIVELY-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (XDR-TB) IN OUR HOSPITAL

¹Masao OKUMURA, ¹Takashi YOSHIYAMA, ³Shinji MAEDA, ³Yuko KAZUMI,
²Yuka AZUMA, ¹Masako UEYAMA, ¹Kozo MORIMOTO, ¹Atsuyuki KURASHIMA,
¹Hideo OGATA, and ¹Shoji KUDOH

Abstract [Objective] We analyzed the clinical characteristics of extensively-drug resistant tuberculosis (XDR-TB).

[Materials and Methods] Thirteen cases diagnosed with XDR-TB encountered in our hospital over the last ten years were enrolled in our study.

[Results] The patients included 9 males and 4 females. The mean age was 49.1 years old in males and 42.0 years old in females. Eight patients were Japanese and 5 were foreigners (Chinese, 3; Korean, 1; Nepali, 1). Nine cases had a smoking history and 6 had underlying diseases, including 1 with bacterial pneumonia, 3 with diabetes mellitus, 1 with chronic renal failure, and 1 with collagen vascular disease receiving immunosuppressive treatment. All 13 cases had been diagnosed at other hospitals. The mean period from TB diagnosis to XDR-TB diagnosis was 56.8 months, and the mean period from TB diagnosis to referral to our hospital was 81.6 months.

Among the 13 cases, 3 had no drug sensitivity, 1 was sensitive to only 1 drug, 2 were sensitive to 2 drugs, 6 were sensitive to 3 drugs, and 1 was sensitive to 4 drugs. Nine of the 13 cases had surgical treatment. Six cases, all of whom had surgical treatment, showed negative conversion in sputum examinations. Three patients died, including two who had

surgical treatment.

Among the 3 cases with no drug sensitivity, 1 was cured after surgical treatment. Another case had been working in the same hospital with two other MDR-TB cases. Two of the three had the same RFLP pattern.

[Conclusion] XDR-TB and MDR-TB are man-made diseases. We need to take measures not to create more XDR strains and induce more MDR-TB cases.

Key words: XDR-TB, Drug sensitivity test, Chemotherapy, Surgical treatment, RFLP (restriction fragment length polymorphism) analysis

¹Department of Respiratory Medicine, ²Clinical Laboratory, Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ³Research Institute of Tuberculosis, JATA

Correspondence to: Masao Okumura, Department of Respiratory Medicine, Fukujiji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.
(E-mail: okumuram@fukujiji.org)